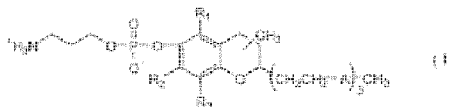


TOCOPHEROL DERIVATIVE AND METHOD FOR MANUFACTURING THE SAME

Publication number:	JP2002088091 (A)	Also published as:	
Publication date:	2002-03-27		JP4330279 (B2)
Inventor(s):	KIM KIL JOONG; KIM DUCK HEE; RO KOSHOKU; YU SAIGEN; NAM CHUN JA; HONG JONG EON; KYO KAKUKI; CHANG IH SEOP +		FR2813191 (A1)
Applicant(s):	PACIFIC CORP +		US2002045765 (A1)
Classification:			US6410752 (B1)
			KR20020029443 (A)
- international:	A61K31/665; A61K8/67; A61P17/00; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00; A61Q19/08; C07F9/50; C07F9/655; C09K15/32; A61K31/665; A61K8/30; A61P17/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; A61Q19/08; C07F9/00; C09K15/00; (IPC 1-7): A61K31/665; A61P17/00; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00; C07F9/655; C09K15/32		
- European:	A61K8/67L; A61Q19/08; C07F9/655P60		
Application number:	JP20010003665 20010111		
Priority number(s):	KR20000050330 20000829		

Abstract of JP 2002088091 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new tocopherol derivative which can recover the skin damaged by an external environment and prevent the aging of biomembrane since it enzymatically produces tocopherol and 3-aminopropanephosphorus acid in vivo, and which is stable and excellent in antioxidative effect since it has a hydrophilic group and a lipophilic group in a molecule, and a method for manufacturing the same. **SOLUTION:** A tocopherol derivative of the general formula (1) [wherein, R₁, R₂ and R₃ are each H or methyl, and one or more of them are methyl; and A is CH₂CH(CH₃) or CH=C(CH₃)]. The tocopherol derivative is manufactured by reacting tocopherol with phosphorus oxychloride and allowing the obtained tocopherol dichlorophosphate to react with 3-amino-1-propanol in the presence of an organic base in an organic solvent followed by hydrolysis.



Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

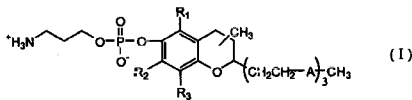
(19)日本特許庁（J P）(12)公開特許公報（A）(11)特許出願公開番号
特開2002－88091
（P2002－88091A）
(43)公開日 平成14年3月27日(2002.3.27)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード ⁸ (参考)
C 0 7 F 9/655		C 0 7 F 9/655	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/00		A 6 1 P 17/00	4 H 0 2 j
29/00		29/00	4 H 0 5 0
37/08		37/08	
43/00	1 0 5	43/00	1 0 5
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2001－3665(P2001－3665)	(71)出願人	59113:303 株式会社太平洋 大韓民国ソウル特別市竜山区漢江路2街181番地
(22)出願日	平成13年1月11日(2001.1.11)	(72)発明者	金 吉 中 大韓民国 京畿道 水原市 八達區 靈通洞 1048－2、▲清▼明住公アパート407棟1102号
(31)優先権主張番号	2 0 0 0－5 0 3 3 0	(72)発明者	金 ▲徳▼ 姫 大韓民国 ソウル特別市 瑞草區 蠶院洞、蠶院ファミリアアパート 2棟902号
(32)優先日	平成12年8月29日(2000.8.29)	(74)代理人	100082739 弁理士 成瀬 勝夫 (外2名)
(33)優先権主張国	韓国 (K R)		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 トコフェロール誘導体及びその製造方法

(57)【要約】 (修正有)
【課題】 生体内で酵素によってトコフェロールと3-アミノプロパンリン酸を生成するので外部環境によって損なわれた皮膚を回復し、生体膜の老化を防止でき、分子内に親水基と親油基とを有するので安定で、抗酸化効果に優れた新規のトコフェロール誘導体並びにその製造する方法を提供する。
【解決手段】一般式 I



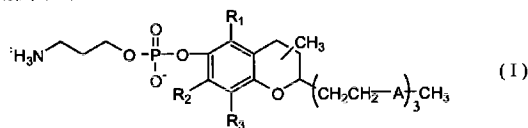
(R 1、R 2及びR 3は－H又はメチル基であって、そのうちの一つ以上はメチル基を表わし、Aは－CH₂－CH(CH₃)－又は－CH＝C(CH₃)－である。)のトコフェロール誘導体。またトコフェロールとオキシ塩化リンとを反応させ、得たトコフェロールジクロホスフェートを3-アミノ-1-プロパノール及び有機塩基の存在下に有機溶媒中で反応させた後、加水分解してトコフェロール誘導体を製造する。

(2) 開2002-88091 (P2002-88091A)

【特許請求の範囲】

【化1】

【請求項1】 下記一般式(1)



(但し、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 はH又はメチル基であつて、トコフェロールの5-、7-又は8-位置に少なくとも一つのメチル基を有し、また、Aは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ である)で表される新規のトコフェロール誘導体又はその塩。

【請求項2】 請求項1のトコフェロール誘導体を製造する方法において、(A)トコフェロール及びオキシ塩化リンを1:1~1.3の当量比で、有機塩基の存在下に有機溶媒中で $-10\sim 50^\circ\text{C}$ の温度で1~3時間反応させ、トコフェロールジクロロホスフェートを生成する段階、(B)上記(A)段階で生成されたトコフェロールジクロロホスフェートを、3-アミノプロパノール及び有機塩基の存在下に有機溶媒中で反応させ、2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサアザホスホリンP-オキサイドを生成する段階、(C)上記(B)段階の2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサアザホスホリンP-オキサイド溶液を濾過し、得られた濾液のpHを1~5に調節した後、 $5\sim 100^\circ\text{C}$ で1~10時

間反応させて加水分解する段階、及び(D)生成されたトコフェロール誘導体を有機溶媒で抽出し、精製する段階、を含むことを特徴とするトコフェロール誘導体の製造方法。

【請求項3】 (A)、(B)又は(D)段階で用いられる有機溶媒が、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、クロロホルム又はエチルエーテルであることを特徴とする請求項2に記載のトコフェロール誘導体の製造方法。

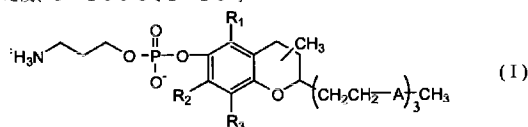
【請求項4】 (A)又は(B)段階で用いられる有機塩基が、ピリジン又はトリエチルアミンであることを特徴とする請求項2に記載のトコフェロール誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、下記一般式(1)

【化2】



(但し、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 はH又はメチル基であつて、トコフェロールの5-、7-又は8-位置に少なくとも一つのメチル基を有し、また、Aは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ である)で表されるトコフェロール誘導体又はその塩及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】化粧料の機能は、皮膚及び毛髪を清潔にして美化し、健康にするものである。特に、この中で、皮膚細胞の活性によって、皮膚に小じわが発生するのを防止しようとする研究が盛んにおこなわれており、多くの物質が開発され使用されている。このような物質としては、レチノール及びアスコルビン酸等のビタミン類、各種動植物から抽出されたタンパク質及びフラボノイド、アミノ酸、表皮成長因子(Epidermal growth factor)、 α -ヒドロキシ酸等が知られており、現在化粧料等に応用され使用されている。しかし、このような成分はその殆どが不安定である。

【0003】特に、脂溶性ビタミン類中の一つであるト

コフェロールは、人体に悪い自由基(free radical)の活性からの保護機能、細胞の成長及び真皮のコラゲン合成促進、抗アレルギー及び抗炎症効能等を有するので、化粧品の原料として応用することができると報告されている。しかしながら、このトコフェロールは、安定性が劣り、かつ脂溶性であるため、水溶性媒体に対する溶解度が低くて、その使用が制限されている。

【0004】従つて、トコフェロールの安定性を改善するために、多くの誘導体が開発されており、例えば、US P 4,564,686号には、トコフェロール及びアスコルビン酸をリン酸エステル化することにより、安定性を向上させた化合物が開示されている。しかし、今までに知られている化合物は、ただトコフェロールの安定性を改善するためのものであったり、又は互いに生理活性が類似した化合物をエステル化し安定化させたものであり、トコフェロールと生理活性が異なる化合物を導入し安定化させた前例はない。

【0005】

(3) 開2002-88091 (P2002-88091A)

【発明が解決しようとする課題】そこで、本発明者らは、トコフェロールとは異なる生理活性を有する物質をトコフェロールに導入し、生体内で異なる生理活性を発揮せしめることができると共に、安定性に優れたトコフェロール誘導体を製造するため研究を重ねた結果、3-アミノプロパンリン酸をトコフェロールに導入することにより、①生体内で酵素により分解されて、トコフェロール及び3-アミノプロパンリン酸の両方の生理活性を共に発揮せしめることができ、②一つの分子内に親水基と親油基とを共に有するので、水溶性媒体内で安定し、③トコフェロールが有する抗酸化効果よりも優れた抗酸化効果を示すことを発見し、本発明を完成した。

【0006】従って、本発明の目的は、抗酸化効果に優れた新規のトコフェロール誘導体又はその塩を提供するものである。また、本発明の他の目的は、安定性に優れた新規のトコフェロール誘導体又はその塩を提供するものである。更に、本発明の他の目的は、上記トコフェロ

ール誘導体を製造する方法を提供するものである。

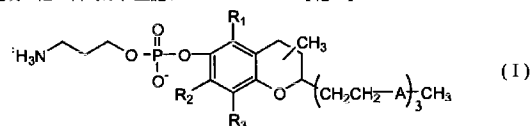
【0007】

【課題を解決するための手段】本発明による新規のトコフェロール誘導体は、皮膚に塗布する際、生体酵素により分解されて、トコフェロール及び3-アミノプロパンリン酸を放出することにより、生体膜の老化を防止する効果とコラーゲン生成を促進する効果を有する物質であって、皮膚に対する刺激がないだけでなく、皮膚の弾力上昇、皮膚老化の予防及び改善に優れるという効果を有する。また、本発明によるトコフェロール誘導体は、優れた抗酸化力を有し、かつ親水基及び親油基を有しているため、水溶性成分及び油溶性成分に安定するため、化粧品等のように多様な用途に应用されることができる。

【0008】

【発明の実施の形態】本発明による新規のトコフェロール誘導体は、下記一般式(1)

【化3】



(但し、式中、 R_1 、 R_2 及び R_3 はH又はメチル基であって、トコフェロールの5-、7-又は8-位置に少なくとも一つのメチル基を有し、また、Aは $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 又は $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ である)で表される新規のトコフェロで表される。

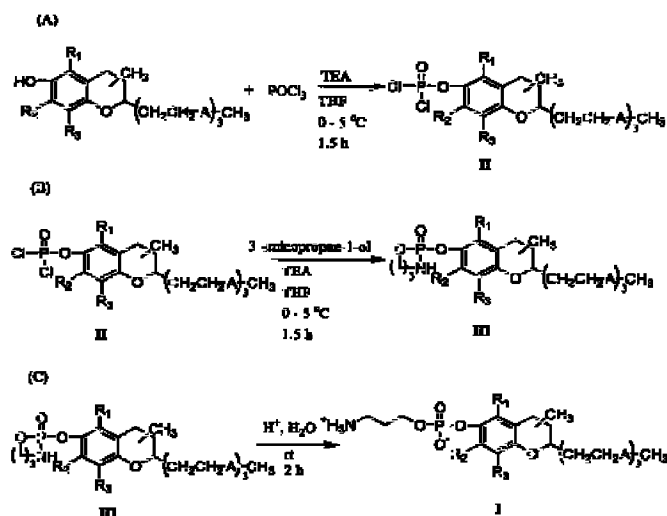
【0009】このトコフェロール(1)の製造方法は、(A)トコフェロール及びオキシ塩化リンを1:1~1.3の当量比で、有機塩基の存在下に有機溶媒中で-10~50℃の温度で1~3時間反応させ、トコフェロールジクロボスフェートを生成する段階、(B)上記(A)段階で生成されたトコフェロールジクロボスフェートを、3-アミノプロパノール及び有機塩基の存在下に有機溶媒中で反応させ、2-トコフェロールテトラヒド

ロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキシドを生成する段階、(C)上記(B)段階の2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキシド溶液を過し、得られた濾液のpHを1~5に調節した後、5~100℃で1~10時間反応させて加水分解する段階、及び(D)生成されたトコフェロール誘導体を有機溶媒で抽出し、精製する段階、を含むことを特徴とする。

【0010】上記トコフェロール誘導体(1)の製造方法は、次の反応式1で図式化されることができる。

【0011】

【化4】



【0012】本発明によるトコフェロール誘導体（I）の製造方法を上記反応式1に基づいて、具体的に説明する。

【0013】（A）有機塩基の存在下に有機溶媒中でトコフェロール及びオキシ塩化リンを $-10\sim 5^{\circ}\text{C}$ の温度で1～3時間撹拌しつつ反応させ、上記一般式（I）で表されるトコフェロールジクロロホスフェートを生成する段階について

【0014】上記（A）段階において、トコフェロール及びオキシ塩化リンは、1：1～1.3の当量比で反応させることが好ましい。当量比が1：1未満であると、所望の生成物を得ることができなくなり、また、1：1.3を超えると、所望の生成物以外に過量の副産物が生成する。従って、上記方法でトコフェロールジクロロホスフェートを製造する場合、トコフェロール及びオキシ塩化リンが1：1で結合した中間体が97%以上生成され、トコフェロール及びオキシ塩化リンが2：1で結合したジトコフェロールクロロホスフェートが3%以下の割合で生成される。一方、生成されたジトコフェロールクロロホスフェートは、次の段階、すなわち反応式（1）の（B）、（C）段階及び精製段階で容易に除去され、塩酸トリエチルアミン塩は、反応溶液を濾過することにより、除去される。

【0015】この（A）段階において、有機塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン等を使用することができ、好ましくは、トリエチルアミンを使用することができる。また、（A）段階において、有機溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、クロロホルム、エチルエーテル等のよう

な非活性性溶媒を使用することができ、これらのうち、テトラヒドロフランを使用することが好ましい。

【0016】一方、反応温度は、 50°C 以上では、2当量以上のトコフェロールが1当量のオキシ塩化リンと反応して、副産物の生成が増加し、 -10°C 未満では、反応速度が遅いので、 $-10\sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、特に $0\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度が好ましい。また、反応時間は、1時間未満の場合には、未反応物が残存することがあり、3時間以上の場合には、反応物が変色することがあるので、1～3時間が好ましい。このようにして生成されたトコフェロールジクロロホスフェートは、反応液を濾過し、次の段階で使用する。

【0017】（B）トコフェロールジクロロホスフェート（II）と3-アミノプロパノールとを有機塩基の存在下に有機溶媒中で反応させる段階について

【0018】上記段階（A）で濾過して得られたトコフェロールジクロロホスフェート（II）溶液及び3-アミノプロパノールを1：1～1.3の当量比で有機塩基の存在下に有機溶媒中で $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させて、2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキサイド（III）を生成する。トコフェロールジクロロホスフェート（II）溶液1molに対して3-アミノプロパノールを1mol未満使用する場合は、収率が低下し、1.3mol以上使用する場合は、多くの副産物が生成される。

【0019】反応は、 -10°C 未満の温度では、反応が遅くて、 30°C 以上の温度では、副産物の生成が増加するので、 $-10\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度で進行させることが好ましく、特に $0\sim 15^{\circ}\text{C}$ の温度で進行させることが好まし

(5) 開2002-88091 (P2002-88091A)

い。この段階で使用された有機塩基及び有機溶媒は、上記(A)段階と同様の有機塩基及び溶媒を使用する。

【0020】(C) 2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキサイド(III) 溶液を濾過し、得られた濾液のpHを1〜5に調節した後、5〜100℃の温度で1〜10時間反応させて、加水分解する段階について

【0021】本発明による製造方法で反応液を濾過し、得られた濾液を減圧・濃縮して、得られた残渣の加水分解は、一般的な加水分解の条件である塩酸又は硫酸等の酸触媒を使用して行うことができる。上記(B)段階の2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキサイド(III) 溶液に酸溶液を加えて、pHを1〜5、好ましくは2〜4に調節した後、5〜100℃の温度に昇温して攪拌した場合、P-N結合が加水分解されることができる。従って、2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキサイド(III) 溶液を濾過し、得られた濾液を濃縮し、得られた残渣に酸溶液を加えてpHを調節し、5〜100℃の温度、好ましくは10〜40℃の温度で1〜10時間、好ましくは約2時間反応させて加水分解させる。5℃未満の温度では反応速度が遅く、また、100℃以上の温度ではP-O結合が加水分解される。また、反応時間が1時間未満の場合には、加水分解が完結されないで、10時間以上の場合には、P-O結合の加水分解が起こることができる。

【0022】(D) 有機溶媒を利用してトコフェロール誘導体を抽出した後、精製する段階について

【0023】上記(C)の段階で得られた溶液を有機溶媒に溶かした後、水で数回洗って不純物を除去し、無水硫酸ナトリウムや硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を除去して、トコフェロール誘導体を生成する。ここで使用された有機溶媒は、(A)段階で使用する有機溶媒と同一である。

【0024】上記製造方法によって提供されるトコフェロール誘導体は、これを中和して塩の形態で 사용할こともでき、例えば具体的な例としては、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属類塩や、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土金属類塩や、トリエタノールアミン等のアミン又はアンモニアによる塩等の形態で 使用されることができる。

【0025】

【実施例】以下の実施例に基づいて、本発明によるトコフェロール誘導体及びその製造方法をより詳しく説明する。しかし、本発明がこれらの実施例に限定されるものではない。

【0026】実施例1 (3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェートの製造)
オキシ塩化リン9.87 g (6.44mmol) を丸底フラスコに入れ、テトラヒドロフラン10mlで溶解させた後、こ

の溶液を氷浴で3℃に冷却させた。他の容器ににおいて、 α -トコフェロール21.54 g (5.00mmol) 及びトリエチルアミン6.10 g (6.03mmol) の溶液をテトラヒドロフラン40mlで希釈した後、上で得られた溶液中に1時間かけて滴下した。滴下が終わった後、更に30分間攪拌した。攪拌が終わった後、生成した塩化トリエチルアンモニウムを濾過して除去した。

【0027】次いで、上記トコフェロールジクロロホスフェート濾液を氷浴で3℃に冷却させた。他の容器において、3-アミノ-1-プロパノール3.76 g (5.00mmol) 及びトリエチルアミン11.11 g (10.98mmol) の溶液をテトラヒドロフラン20mlで希釈した後、上記濾液中に1時間かけて滴下し、2-トコフェロールテトラヒドロ-2H-1,3,2-オキサザホスホリン P-オキサイドを生成した。滴下の後、30分間更に攪拌して、生成された塩化トリエチルアンモニウムを濾過して除去した。濾液を塩水で洗浄した後、減圧・濃縮して得られた残渣にイオン水40ml及び塩酸を滴下してpHを2にした。常温で2時間攪拌した後、反応液に塩水を滴下して洗浄し、有機層を分離した。有機層に無水硫酸マグネシウム10gを添加し脱水させた。濾過の後、溶媒を完全に除去して、3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェート2.5 g (88%)を得た。

【0028】 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; 0.86(t, 12H), 1.00-1.80(m, 29H), 2.01(s, 3H), 2.11(s, 3H), 2.15(s, 3H), 2.40-2.50(m, 2H), 2.70-2.80(m, 2H), 3.90-4.00(m, 2H), 7.80(br, 3H)

【0029】実施例2 (3-アミノプロピル- δ -トコフェロールホスフェートの製造)
 δ -トコフェロール20.13 gを使用して δ -トコフェロールジクロロホスフェートを製造すること以外は、実施例1と同様の方法で実施して、3-アミノプロピル- δ -トコフェロールホスフェート2.3 g (87%)を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz})$; 0.86(t, 12H), 1.00-1.80(m, 29H), 2.03(s, 3H), 2.55-2.65(m, 2H), 3.10-3.20(m, 2H), 4.10-4.20(m, 2H), 7.91(br, 3H)

【0030】実施例3 (3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェートナトリウム塩の製造)
実施例1で製造した3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェート1 gをジオキサン30mlに溶かした後、5%の炭酸ナトリウム水溶液を加えて、pHを7にした。その後、凍結乾燥させて3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェートナトリウム塩を薄い黄色の固体として得た。

【0031】実施例4 (3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェートカルシウム塩の製造)
実施例1で得た3-アミノプロピル- α -トコフェロールホスフェート1 gをジオキサン30mlに溶かした後、水酸化カルシウムを加えて、pHを7にした。その後、凍結乾燥させて3-アミノプロピル- α -トコフェロールホ

(6) 開2002-88091 (P2002-88091A)

スフェートカルシウム塩を薄い黄色の固体として得た。

【0032】試験例1：トコフェロール誘導体の安全性
トコフェロール誘導体を化粧品等の原料に使用するためには、人体に対する安全性が最も重要である。従って、本発明のトコフェロール誘導体の人体に対する毒性及び刺激性の有無を測定した。安全性の実験は、実施例1をスクアランに溶解させた10%濃度の溶液を用いて行った。

【0033】(1-1) 急性経口毒性試験 (Acute oral toxicity test in mice)

試料1ml/Kgを雌雄各々5匹ずつ10匹のマウスに投与した結果、死亡動物は観察されず、投与前後の体重変化も著しい差異は観察されなかった。

【0034】(1-2) 急性経皮毒性試験 (Acute dermal toxicity test in mice and rabbits)

試料0.2ml/Kgを雌雄各々5匹ずつ10匹のマウスに、一回経皮投与し、2週間一般症状、体重変化を観察した結果、全体投与群において異常症状が観察されなかった。同じ方法でウサギに実施した結果、異常が観察されなかった。

【0035】(1-3) 皮膚1次刺激試験 (Primary skin irritation test)

試験物質の適用24時間前に、ウサギ12匹の背中部位の毛を除外し、2.5×2.5cmの広さに0.1mlずつ、24時間塗布して観察した。観察した結果、刺激がないことを確認した。

【0036】(1-4) 眼粘膜刺激試験 (Eye irritation test)

試料を2%濃度で塩水に希釈して、動物1匹当たり0.1mlずつウサギ9匹の目に投与した。試験結果、角膜、紅彩、結膜において特別な眼粘膜刺激反応を観察されなかった。

【0037】(1-5) 皮膚感作性試験 (Skin sensitization test)

ギニア豚雌雄各々3匹ずつ6匹について、MagnussonとKligmanの試験方法によって実施した結果、紅斑、浮腫、痂皮形成等の皮膚異常症状は観察されなかった。

【0038】(1-6) 人体パッチ試験 (Human patch test)

20～28歳の健康な女性30名を対象として、CTFAガイドライン (The Cosmetic Toiletry and Fragrance Association, INC, Washington, D. C. 20036, 1991) に従って実施した結果、皮膚1次刺激反応が現れなかった。

【0039】(1-7) 累積刺激性試験 (Repeat Insult Human Patch Test)

人体パッチ試験の対象者に、CTFAガイドラインに従って実施した。その結果、累積刺激反応及び感作反応が現れなかった。以上の毒性及び皮膚に対する安全性実験から、本発明によるトコフェロール誘導体が、皮膚に適用可能な安全な物質であることが確認できた。

【0040】試験例2：安定性試験

安定性試験は、実施例1の化合物とトコフェロールを各々3gずつ秤量して、セチルエチルヘキサノエイト (cetyl ethyl-hexanoate) 100mlに溶かした。60℃恒温槽に保管した後、6ヶ月間経時変化を観察した。残存率は、HPLCを利用して分析した。実施例1のHPLC分析条件は、フェニルカラム (phenyl column) 溶離液：10mmol SDS及び50mmol H₃PO₄を含むTHF 70%水溶液、流速：1ml/min、検出条件：286nmである。

【0041】対照群であるトコフェロールのHPLC分析条件は、ODSカラム (column) 溶離液：MeOH、流速：1ml/min、検出条件：290nmである。その結果を表1に示した。着色は、初期状態を対照群にして、目視により観察し、その結果を表2に示した。

【0042】

【表1】

残存率

経過日数 (月)		1	2	3	4	5	6
実施例1 (残存率%)	100	100	100	100	100	100	100
トコフェロール (残存率%)	100	100	97	92	88	82	76

【0043】

【表2】

着色

経過日数 (月)		1	2	3	4	5	6
実施例1	-	-	-	-	-	-	-
トコフェロール	-	-	-	+	+	++	++
(注) -: 薄い黄色、+: 着色 小、++: 着色 中、+++: 着色 大							

【0044】上記表1及び表2から、実施例1のトコフェロール誘導体は、着色現象を現さなかったが、対照物質であるトコフェロールの場合、4ヶ月目から着色現象

が示され、着色が次第に増加することを観察することができた。また、NMRによる定量分析から実施例1の化合物が安定することが分かる。

【0045】試験例3：コラーゲン生成促進効果
皮膚に対する効果を調べるため、試験管内測定方法でコラーゲン生成促進効果を3-アミノプロパンリン酸と比較検討した。試験方法は、新生児の繊維芽細胞を24ウェル(well)にウェル当たり10⁵個ずつ接種し、90%程度まで発育するまで培養した。これをPBSで一回洗った後、実施例1の化合物及び対照群として3-アミノプロパンリン酸を下記の表3に記載された濃度で処理し、

24時間CO₂培養器で培養した。これらの上澄液を汲み出して、プロコラーゲン型(I)エリザキット(procollagen type (I) ELISA kit)を利用して、プロコラーゲンの増減可否を測定し、その結果を表3に示した。測定結果は、試料を処理しない群を100にして対比したものである。

【0046】

【表3】

	濃度 (%)	合成能 (%)
3-アミノプロパンリン酸	10 ⁻⁴	146
実施例 1	10 ⁻⁶	141

上記表3から、本発明によるトコフェロール誘導体は、皮膚内でのコラーゲン生成能に優れることが分かるので、トコフェロール誘導体を皮膚に塗布すると、生体膜の老化を防止することができる。

【0047】試験例4：生体酵素による分解
皮膚吸収後、本発明のトコフェロール誘導体が生体内に存在する酵素によって、トコフェロールと3-アミノプロパンリン酸に分解されるかを調べた。生体酵素は、ホスホジエステラーゼ(Phosphodiesterase)であって、試料は、実施例1の化合物とTween 20とを1:9の比で使用し、1%の水溶液に作ったものである。上記酵素と水溶液を緩衝溶液中で37℃の温度で24時間撹拌した後、HPLC(C18 column, MeOH:THF=9:1, r.t.=13.695min, トコフェロール)を利用して、加水分解された程度を分析した。

【0048】試験の結果、実施例1の化合物は、生体酵素により40%が加水分解されることが分かった。しかし、この試験において、実施例1の化合物の水に対する難溶性を改善するために、乳化剤を過量使用したので、生体酵素の非活性化が大きく増加することができた。従って、実際に生体酵素によるトコフェロール誘導体の加水分解は、この試験結果より一層多く進行されると判断される。

【0049】試験例5：ラード油(Lard oil)を用いた抗酸化力測定

ベトリ皿に純粋なラードを2.0g入れて、ここにトコフェロール、実施例1の化合物及び酢酸トコフェロールを各々40molずつ混合した後、この混合物を60℃温度の暗室で保管した。ラードの酸化程度を測定するため、毎日重量増加分を測定し、その結果を図1に示した。試料の重量増加は、ラードの酸化から由来するので、重量変化がないほど、抗酸化力が高いと言える。

【0050】一方、重量変化が観察されない時、NMRスペクトロメータを用いて、ラード油の酸化程度を確認した結果、トコフェロールと酢酸トコフェロール及び非処理群は、約90%のラード油が酸化されたことが確認できた。また、本発明で合成した実施例1の化合物は、同じ期間にただ5%だけが酸化されたことを確認し

た。

【0051】試験例6：リノール酸を用いた抗酸化力の測定

ベトリ皿に純粋なリノール酸を2.0g入れて、ここにトコフェロールと実施例1の化合物及び酢酸トコフェロールを各々40molずつ混合した後、この混合物を60℃温度の暗室で保管した。リノール酸の酸化程度を測定するため、毎日重量増加分を測定し、その結果を図2に示した。試料の重量増加は、リノール酸の酸化から由来するので、重量変化がないほど、抗酸化力が高いと言える。

【0052】一方、重量変化が観察されない時、NMRスペクトロメータを用いて、リノール酸の酸化程度を確認した結果、トコフェロールと酢酸トコフェロール及び非処理群は、約83%のリノール酸が酸化されたことが確認できた。また、本発明で合成した実施例1の化合物は同じ期間にただ3%だけが酸化されたことを確認した。

【0053】上記試験例5及び6から、本発明によるトコフェロール誘導体は、トコフェロール及び他のトコフェロール誘導体と比較して、抗酸化効果が非常に優れることが分かった。

【0054】

【発明の効果】以上説明したように、本発明により提供される一般式(1)のトコフェロール誘導体は、非常に安全であり、安定し、皮膚に塗布する際、次第にトコフェロール及び3-アミノプロパンリン酸を放出し、トコフェロール及び3-アミノプロパンリン酸の生理活性を両方とも発揮することができ、化粧品等の各種の用途に使用することができる。更に、本発明による化合物は、非常に優れた抗酸化力を有するので、これを利用した他の分野への応用が可能である。

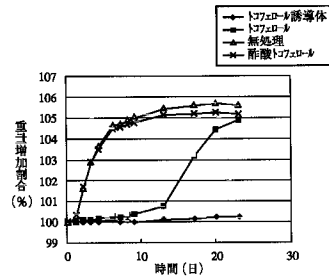
【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、本発明による化合物の抗酸化効果をラード油を用いて測定した結果を示すグラフ図である。

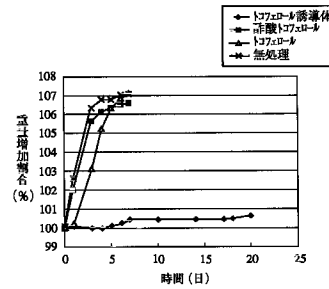
【図2】 図2は、本発明による化合物の抗酸化効果をリノール酸を用いて測定した結果を示すグラフ図である。

(8) 開2002-88091 (P2002-88091A)

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
C 0 9 K	15/32	C 0 9 K	15/32 D
// A 6 1 K	31/665	A 6 1 K	31/665
(72)発明者	盧 浩 植	(72)発明者	姜 鶴 熙
	大韓民国 京畿道 儀旺市 三洞 277-1、楸花アパート A棟702号		大韓民国 京畿道 城南市 盆唐區 盆唐洞、セッビョルマウル東星アパート 204棟1405號
(72)発明者	俞 載 元	(72)発明者	張 利 燮
	大韓民国 ソウル特別市 送波區 新川洞 17-6、美星アパート A棟702号		大韓民国 京畿道 龍仁市 水支邑 豊▲徳▼川里 703、東普アパート 204棟1405號
(72)発明者	南 春 子	F ターム(参考)	4C086 AA02 AA03 AA04 DA37 NA03 NA14 ZA89 ZB11 ZB13 4H025 AA63 AA67 AA84 4H050 AA01 AA02 AB83 AD16 AD17 BA92 BB10 BB12 BB15 BB17 BB21 BB25 BC10 BC19 BC31 BD70 BE54 WA01 WA02 WA15 WA23
	大韓民国 京畿道 八達區 梅灘1洞 173-108		
(72)発明者	洪 ▲そう▼ 彦		
	大韓民国 ソウル特別市 冠岳區 新林11洞、建榮1次アパート ナ棟305号		